

PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation 5 :</p> <p style="text-align: center;">A61K 31/565, A61L 15/03</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 90/04397</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 3. Mai 1990 (03.05.90)</p>								
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP89/01200</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 11. Oktober 1989 (11.10.89)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 33%;">P 38 36 862.5</td> <td style="width: 33%;">27. Oktober 1988 (27.10.88)</td> <td style="width: 33%;">DE</td> </tr> <tr> <td>P 39 10 578.4</td> <td>29. März 1989 (29.03.89)</td> <td>DE</td> </tr> </table> <p>(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT BERLIN UND BERGKAMEN [DE/DE]; Müllerstr. 170-178, D-1000 Berlin 65 (DE).</p> <p>(72) Erfinder: GÜNTHER, Clemens ; Birkenstr. 5, D-1000 Berlin 21 (DE). TÄUBER, Ulrich ; Senheimer Str. 25D, D-1000 Berlin 28 (DE). SCHMIDT-GOLLWITZER, Karin ; Am Sandwerder 36, D-1000 Berlin 39 (DE). RIEDL, Jutta ; Friedbergstr. 21, D-1000 Berlin 12 (DE). TACK, Johannes-Wilhelm ; Tharsanderweg 42, D-1000 Berlin 20 (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), BG, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK, FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, RO, SE (europäisches Patent), SU.</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP89/01200</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 11. Oktober 1989 (11.10.89)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 33%;">P 38 36 862.5</td> <td style="width: 33%;">27. Oktober 1988 (27.10.88)</td> <td style="width: 33%;">DE</td> </tr> <tr> <td>P 39 10 578.4</td> <td>29. März 1989 (29.03.89)</td> <td>DE</td> </tr> </table> <p>(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT BERLIN UND BERGKAMEN [DE/DE]; Müllerstr. 170-178, D-1000 Berlin 65 (DE).</p> <p>(72) Erfinder: GÜNTHER, Clemens ; Birkenstr. 5, D-1000 Berlin 21 (DE). TÄUBER, Ulrich ; Senheimer Str. 25D, D-1000 Berlin 28 (DE). SCHMIDT-GOLLWITZER, Karin ; Am Sandwerder 36, D-1000 Berlin 39 (DE). RIEDL, Jutta ; Friedbergstr. 21, D-1000 Berlin 12 (DE). TACK, Johannes-Wilhelm ; Tharsanderweg 42, D-1000 Berlin 20 (DE).</p>	P 38 36 862.5	27. Oktober 1988 (27.10.88)	DE	P 39 10 578.4	29. März 1989 (29.03.89)	DE	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), BG, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK, FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, RO, SE (europäisches Patent), SU.</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP89/01200</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 11. Oktober 1989 (11.10.89)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 33%;">P 38 36 862.5</td> <td style="width: 33%;">27. Oktober 1988 (27.10.88)</td> <td style="width: 33%;">DE</td> </tr> <tr> <td>P 39 10 578.4</td> <td>29. März 1989 (29.03.89)</td> <td>DE</td> </tr> </table> <p>(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT BERLIN UND BERGKAMEN [DE/DE]; Müllerstr. 170-178, D-1000 Berlin 65 (DE).</p> <p>(72) Erfinder: GÜNTHER, Clemens ; Birkenstr. 5, D-1000 Berlin 21 (DE). TÄUBER, Ulrich ; Senheimer Str. 25D, D-1000 Berlin 28 (DE). SCHMIDT-GOLLWITZER, Karin ; Am Sandwerder 36, D-1000 Berlin 39 (DE). RIEDL, Jutta ; Friedbergstr. 21, D-1000 Berlin 12 (DE). TACK, Johannes-Wilhelm ; Tharsanderweg 42, D-1000 Berlin 20 (DE).</p>	P 38 36 862.5	27. Oktober 1988 (27.10.88)	DE	P 39 10 578.4	29. März 1989 (29.03.89)	DE	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), BG, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK, FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, RO, SE (europäisches Patent), SU.</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>			
P 38 36 862.5	27. Oktober 1988 (27.10.88)	DE								
P 39 10 578.4	29. März 1989 (29.03.89)	DE								
<p>(54) Title: PREPARATION FOR TRANSDERMAL APPLICATION CONTAINING GESTODENE</p> <p>(54) Bezeichnung: MITTEL ZUR TRANSDERMALEN APPLIKATION ENTHALTEND GESTODEN</p> <p>(57) Abstract</p> <p style="padding-left: 40px;">A preparation for transdermal application contains gestodene possibly in combination with one or two oestrogens.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p style="padding-left: 40px;">Ein Mittel zur transdermalen Applikation wird beschrieben, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß es Gestoden gegebenenfalls in Kombination mit einem oder zwei Östrogen(en) enthält.</p>										

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

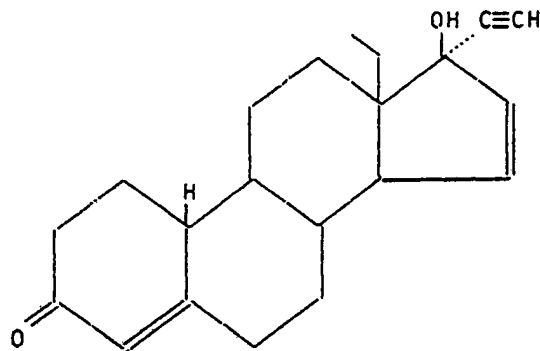
Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MR	Mauritanien
BB	Barbados	FR	Frankreich	MW	Malawi
BE	Belgien	GA	Gabon	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
BJ	Benin	IT	Italien	SD	Sudan
BR	Brasilien	JP	Japan	SE	Schweden
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
CG	Kongo	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CH	Schweiz	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CM	Kamerun	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland, Bundesrepublik	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

Mittel zur transdermalen Applikation
enthaltend Gestoden

Die Erfindung betrifft ein Mittel zur transdermalen Applikation, dadurch gekennzeichnet, daß es Gestoden gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren Östrogen(en) enthält.

Gestoden (13-Ethyl-17 β -hydroxy-18,19-dinor-17 α -pregna-4,15-dien-3-on), eine Verbindung der Formel



ist bekanntlich eine pharmakologisch wirksame Substanz mit einer außergewöhnlich starken gestagenen Wirksamkeit, welche in Kombination mit östrogen wirksamen Verbindungen zur Herstellung von oral zu applizierenden Mitteln konzeptionsverhindernder Wirkung (Femovan®) verwendet wird.

Es wurde nun gefunden, daß Gestoden gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren Östrogen(en) sehr gut zur Herstellung eines Mittels für die transdermale Applikation des Wirkstoffes oder Wirkstoffgemisches verwendet werden kann.

Transdermal zu applizierende Arzneimittel haben bekanntlich den Vorzug, daß sie über einen längeren Zeitraum hin eine gleichmäßigere Freisetzung des Wirkstoffs ermöglichen, als dies in der Regel bei anders - wie zum Beispiel oral - zu applizierenden Mitteln möglich ist. Diese Eigenschaften lassen sich in einer Reihe von endokrinen Erkrankungen vorteilhaft ausnutzen. Für in Wasser schwer lösliche Steroidhormone, wie zum Beispiel die Gestagene ist es aber in der Regel recht problematisch, transdermale Systeme zu erstellen, die eine zur Therapie ausreichende Penetration des Wirkstoffs durch die Haut gewährleisten.

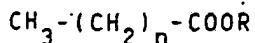
Es wurde nun gefunden, daß es mit Hilfe des erfindungsgemäßen Mittels überraschenderweise möglich ist, eine therapeutisch ausreichende sehr gleichmäßige Penetrationsgeschwindigkeit der Steroidhormone durch die Haut zu erzielen, während dies bei den bekannten Steroidhormone enthaltenden transdermal zu applizierenden Mitteln nur bedingt möglich ist. (EP-A 137278 und EP-A 275716)

Geeignete Oestrogene für das erfindungsgemäße Mittel sind beispielsweise das Estradiol, das Estrinol, das Ethinylestradiol und deren Ester (EP-A 163596) wie das Estradiol-dipropionat, das Estradiol-dihexanoat und das Estradiol-didecanoat. Die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate enthalten neben Gestoden vorzugsweise 1 bis 3 - insbesondere 1 bis 2 Oestrogen(e).

Zur Herstellung pharmazeutischer Präparate kann der Wirkstoff oder das Wirkstoffgemisch in geeigneten flüchtigen Lösungsmitteln und/oder penetrationsverstärkenden Mitteln gelöst oder suspendiert werden. Die erhaltenen Lösungen oder Suspensionen können mit den üblichen Hilfsstoffen, wie Matrixbildnern und Bakteriziden versetzt und gegebenenfalls nach Sterilisation in übliche Dosierbehältnisse abgefüllt werden. Andererseits ist es aber auch möglich, diese Lösungen oder Suspensionen unter Einbeziehung von Emulgatoren und Wasser zu Lotionen oder Salben weiterzuverarbeiten. Man kann auch - gegebenenfalls unter Zugabe von Treibgas - Sprays herstellen, die in den üblichen Dosierbehältnissen abgefüllt werden können.

Geeignete flüchtige Lösungsmittel sind beispielsweise niedere Alkohole, Ketone oder niedere Carbonsäureester wie Ethanol, Isopropanol, Aceton oder Ethylacetat, polare Ether, wie Tetrahydrofuran, niedere Kohlenwasserstoffe, wie Cyclohexan oder Benzin oder auch Halogenkohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, Trichlormethan, Trichlortrifluorethan und Trichlorfluormethan. Es bedarf keiner Erläuterung, daß auch Gemische dieser Lösungsmittel geeignet sind.

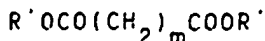
Geeignete penetrationsverstärkende Mittel sind beispielsweise Alkohole wie 1,2-Propandiol oder Benzylalkohol, gesättigte und ungesättigte Fettalkohole mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, wie Laurylalkohol oder Cetylalkohol, Kohlenwasserstoffe, wie Mineralöl, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, wie Stearinsäure oder Ölsäure, Fettsäureester der allgemeinen Formel



worin

n eine Zahl von 8 bis 18 und

R einen Alkylrest mit maximal 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder Dicarbonsäurediester der allgemeinen Formel



worin

m eine Zahl von 4 bis 8 und

R' jeweils einen Alkylrest mit maximal 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, Fettsäureester, die sich für das erfindungsgemäße Mittel eignen, sind beispielsweise solche der Laurinsäure, Myristinsäure, Stearinsäure und Palmitinsäure, wie zum Beispiel die Methylester, Ethylester, Propylester, Isopropylester, Butylester, sec.-Butylester, Isobutylester dieser Säuren. Besonders bevorzugte Ester sind solche der Myristinsäure, wie deren Methylester und insbesondere deren Isopropylester. Geeignete Dicarbonsäurediester sind beispielsweise beispielsweise das Diisopropyladipat, Diisobutyladipat und Diisopropylsebacat. Es bedarf keiner näheren Erläuterung, daß auch Gemische dieser penetrationsverstärkenden Mittel zur Herstellung des erfindungsgemäßen Mittels geeignet sind.

Die Konzentration, in welcher der Wirkstoff- oder das Wirkstoffgemisch optimalerweise in dem Lösungsmittel gelöst oder suspendiert werden, beträgt für Gestoden üblicherweise 0,01 bis 25 Gewichtsprozent. Bei den Östrogenen ist die Konzentration naturgemäß von der Art des verwendeten Wirkstoffs und der angestrebten Einzeldosis abhängig, sie muß im Einzelfalle mittels der dem Fachmann geläufigen Vorversuche, wie zum Beispiel der Bestimmung der erreichbaren Blutplasmakonzentrationen an Wirkstoff, bei ausgewählten erfindungsgemäßen Mitteln ermittelt werden. Im allgemeinen werden auch hier Wirkstoffkonzentrationen von 0,01 bis 25 Gewichtsprozent Östrogen im erfindungsgemäßen Mittel ausreichend sein. Das Gewichtsverhältnis von Gestoden zu dem oder den Östrogen(en) liegt bei den Kombinationspräparaten bei 5:1 bis 1:10.

Die Bestimmung des Ausmaßes der Geschwindigkeit der percutanen Resorption durch die erfindungsgemäßen Mittel kann beispielsweise mittels radioaktiv markierter Steroidhormone erfolgen.

Frisch bereitete, von subcutanem Fett befreite Haut vom Abdomen haarloser Mäuse wird in eine Franz Diffusionszelle eingespannt, die als Auffangflüssigkeit isotonische Polyethylenglykol-(MG 400)-Lösung oder Phosphat-Puffer-Lösung vom pH 7 enthält. Dann gibt man 2 µl Testlösung auf die Haut und ermittelt nach 24, 48 und 72 Stunden mittels Flüssigkeits-Scintillationszählung den Gehalt der in die Auffangflüssigkeit gelangten Steroidhormone.

Getestet wurde eine 2 gewichtsprozentige Lösung von Gestoden in Isopropylmyristat (Versuch A) und Paraffin (Versuch B).

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt die in diesem Versuch erhaltenen Ergebnisse:

TABELLE 1

Percutaner Fluß in ng Gestoden pro cm^2 Hautoberfläche und Stunde

Zeitintervall	Versuch A Percutaner Fluß	Versuch B Percutaner Fluß
00 - 24 h	546	755
24 - 48 h	379	245
48 - 72 h	287	100

Es kann ferner gezeigt werden, daß Gestoden in nicht radioaktiv markierter Form, gelöst in 1,2-Propandiol (Versuch C) oder oder in Isopropylmyristat (Versuch D) bei postmenopausalen Frauen eine ausreichende percutane Resorption zeigt.

Getestet werden 0,4 mg Gestoden, gelöst in jeweils 200 μl des entsprechenden Vehikels, die für 48 Stunden auf einer Hautfläche von 10 cm^2 appliziert werden.

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt die in diesem Versuch erhaltenen Ergebnisse:

Tabelle 2

Percutaner Fluß in ng Gestoden pro cm^2 Hautoberfläche und Stunde

	Steady state Plasmaspiegel pg/ml	Percutaner Fluß ng/ cm^2 /Std. bei bei 24-48 Std.
Versuch C	250	43
Versuch D	337	57

Eine noch gleichmäßigere Applikation mit eingestellter Dosierung des Wirkstoffes oder Wirkstoffgemisches kann man erzielen wenn man den Wirkstoff oder das Gemisch in ein transdermales therapeutisches System (TTS) einbettet. Geeignete transdermale therapeutische Systeme sind solche, die man üblicherweise zur percutanen Applikation von Wirkstoffen anwendet (Yie W. Chien: "Tansdermal Controlled Systemic Medications", Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, 1987, Dr. Richard Baker: "Analysis of Transdermal Drug Delivery Patents 1934 to 1984" und "Analysis of Recent Transdermal Delivery Patents, 1984-1986 and Enhancers" Membrane Technology & Reserch 1030 Hamilton Court Menlo Park CA 94025 (415) 328-2228).

So kann man beispielsweise ein solches transdermales therapeutisches System verwenden, welches aus

- a) einer undurchlässigen Deckschicht,
einer an der Deckschicht haftenden, das Gestoden,
gegebenenfalls das oder die Östrogen(e) und gewünschtenfalls penetrations-
verstärkende Mittel enthaltenden, für diese Komponenten durchlässigen
Arzneimittelschicht, die selbsthaftend ist oder von einem Hauthaftkleber
abgedeckt oder umgeben ist, welcher ebenfalls penetrationsverstärkende
Mittel enthalten kann und
einer abziehbaren Schutzschicht, oder
- b) einer undurchlässigen Deckschicht,
einem an oder in der Deckschicht befindlichen, das Gestoden, gegebenenfalls
das oder die Östrogen(e) und gewünschtenfalls penetrationsverstärkende
Mittel enthaltenden Arzneimittelreservoir,
für diese Komponenten durchlässigen Polymerschicht,
einer durchlässigen gegebenenfalls penetrationsverstärkende Mittel
enthaltende Hauthaftkleberschicht und
einer abziehbaren Schutzschicht besteht.

Ein transdermales therapeutisches System gemäß Variante a stellt ein einfaches Matrixsystem dar. Es kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden.

Eine Lösung oder Suspension von 1 bis 25 Gew. % Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch, 0-40 Gew. % eines penetrationsverstärkenden Mittels, 30-70 Gew. % eines medizinisch üblichen Klebers aufgefüllt mit einem geeigneten flüchtigen Lösungsmittels zu 100 Gew. % wird auf eine plane undurchlässige Deckschicht gestrichen und nach dem Trocknen mit einer abziehbaren Schutzschicht versehen.

Verwendet man einen medizinisch üblichen Matrixbildner, der nach dem Trocknen des Systems nicht oder nicht ausreichend auf der Haut haftet, so kann man das System vor dem Aufbringen der abziehbaren Schutzschicht noch zusätzlich mit einem Hauthaftkleber abdecken oder umgeben.

Geeignete Lösungsmittel und penetrationsverstärkenden Mittel sind beispielsweise die bereits erwähnten Flüssigkeiten dieser Art. Als medizinisch übliche Kleber eignen sich beispielsweise Polyacrylate, Silicone, Polyurethane, sowie natürliche oder synthetische Kautschuke. Als weitere Matrixbildner kommen Celluloseether, Polyvinylverbindungen oder Silikate in Betracht.

Als Schutzschichten eignen sich alle Folien, die man üblicherweise bei transdermalen therapeutischen Systemen anwendet. Solche Folien sind beispielsweise silikonisiert oder fluorpolymerbeschichtet.

Als Deckschicht kann man bei diesem System beispielsweise 10 bis 100 µm dicke Folien aus Polyethylen oder Polyester wahlweise pigmentiert oder metallisiert verwenden. Die hierauf aufgebrachte Arzneimittelschicht hat vorzugsweise eine Dicke von 20 bis 500 µm. Die Abgabe der Wirkstoffe erfolgt vorzugsweise über eine Fläche von 5 bis 100 cm².

Ein transdermales therapeutisches System gemäß Variante b kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden.

Eine undurchlässige Folie wird durch Wärme und/oder Zug so verformt, daß eine 0,1 bis 3 ml fassende Ausbuchtung entsteht. Diese wird mit einer wirkstoffhaltigen Lösung oder Suspension enthaltend 1-50 Gew. % Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch in einem penetrationsverstärkenden Mittel gefüllt. Die wirkstoffhaltige Lösung oder Suspension kann auch mit bis zu 10 Gew. % Matrixbildner verdickt sein.

Als Abdeckung des Reservoirs zur Haut hin dient eine aufgeschweißte oder aufgeklebte durchlässige Polymerschicht, auf welche eine durchlässige Hauthafterkleberschicht und eine abziehbare Schutzschicht angebracht wird.

Es können bei diesem System die oben erwähnten penetrationsverstärkenden Mittel angewendet werden. Als durchlässige Polymerschicht wird beispielsweise eine 20 bis 200 µm dicke Folie aus Celluloseestern, Celluloseethern, Siliconen oder Polyolefinverbindungen verwendet. Durch Variation dieser Polymerschicht läßt sich die Diffusionsgeschwindigkeit des Wirkstoffes oder Wirkstoffgemisches innerhalb weiter Grenzen variieren.

Als Kleber und Schutzschicht eignen sich die gleichen Materialien, die bei dem transdermalen therapeutischen System gemäß Variante a beschrieben sind.

So lassen sich durch einfache Variation der verschiedenen Parameter transdermale therapeutische Systeme mit unterschiedlichen Freisetzungsraten des Wirkstoffes oder Wirkstoffgemisches herstellen, die zwecks Lagerung beispielsweise in Aluminiumfolien verpackt werden können.

Es wurde bereits erwähnt, daß das erfindungsgemäße Mittel zur transdermalen Applikation auch als Lotion, Salbe oder als Spray zubereitet sein kann. Derartige Zubereitungen sind in den Fällen von Vorteil, wo keine Okklusion gewünscht wird.

Ein Emulsionsgel zur transdermalen Applikation besteht beispielsweise aus dem Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch, penetrationsverstärkenden Mitteln, Emulgatoren (wobei amphiphile Vertreter der penetrationsverstärkenden Mittel als Emulgatoren dienen können) und gegebenenfalls Matrixbildnern. Eine typische Rezeptur besteht aus 0,1-25 Gew. % Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch, 0-10 Gew. % Emulgator 0-5 Gew. % Matrixbildner, 0 bis 50 Gew. % penetrationsverstärkenden Mitteln und Wasser zu 100 Gew. %. Das Mittel wird in üblicher Weise emulgiert, und erforderlichenfalls mit den üblichen Antioxidantien, Konservierungsstoffen etc. versetzt.

Einphasige Gele erhält man beispielsweise durch Lösen oder Suspendieren des Wirkstoffs oder das Wirkstoffgemisches in Lösungsmitteln wie Wasser, niederen Alkoholen oder Mischungen derselben, gegebenenfalls unter Zusatz von penetrationsverstärkende Mittel und Verdicken mit Matrixbildnern.

Typische Rezepturen für solche Gele enthalten 0,01-25 Gew. % Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch, 1-20 Gew. % Matrixbildner, 0 bis 40 Gew. % penetrationsverstärkenden Mitteln ergänzt mit dem Lösungsmittel zu 100 Gew. % .

Auch diese Gele können gewünschtenfalls Antioxidantien, Konservierungsstoffe etc. enthalten.

Eine typische Sprayrezeptur ist beispielsweise folgende:

1-25 Gew. % Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch, 0-20 Gew. % Matrixbildner, 0-60 Gew. % penetrationsverstärkenden Mitteln ergänzt mit Lösungsmitteln und gegebenenfalls Treibmitteln zu 100 %. Verwendet man Druckgaspackungen, so kann das Treibmittel entfallen.

Die erfindungsgemäßen gestodenhaltigen Mittel zur transdermalen Applikation können zur Behandlung der gleichen Erkrankungen angewendet werden, wie die bekannten, beispielsweise oral zu applizierenden Mittel die hochwirksame Gestagene enthalten. Darüberhinaus können die erfindungsgemäßen gegebenenfalls östrogenhaltigen Präparate auch zur Konzeptionsverhütung Anwendung finden. Besondere Vorteile haben die erfindungsgemäßen Mittel bei der Behandlung von

Erkrankungen, die eine Langzeitbehandlung mit relativ hoher Dosierung der Wirkstoffe erfordern. Hier kann die Applikationsfrequenz wesentlich verringert werden und ein wesentlich gleichmäßiger Blutplasmaspiegel erzielt werden. Vorteilhaft ist ferner, daß gastrointestinale Nebenwirkungen nicht zu erwarten sind und bei östrogenhaltigen Kombinationspräparaten die erste Leberpassage umgangen wird und daß die Dosis an Östrogen vermindert werden kann.

Diese Vorteile lassen die östrogenfreie Monotherapie der vorliegenden Erfindung als besonders geeignet erscheinen um beispielsweise die Endometriose, gestagenabhängige Tumore, benigne Brustkrankheiten oder das prämenstruelle Syndrom zu behandeln.

Die transdermale Anwendung von Östrogenen in sequentieller oder kontinuierlicher Kombination mit Gestoden bietet besondere Vorteile, beispielsweise zur Behandlung klimakterischer Beschwerden, zur Prävention der Osteoporose, zur Zyklusregulierung und zur Zyklusstabilisation.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung. In ihnen wurden folgende Handelsprodukte verwendet:

Polyesterfolie von 0,074 mm Dicke (SkotchPak® 1009) des Herstellers 3M; Polypropylenfolie (Celgard® 2500) des Herstellers Celanese, Linerfolie SkotchPak® 1022 und 1360 vom Hersteller 3M; Transferkleber 9871 vom Hersteller 3M, Polyacrylester-Kleber vom Typ Sichel® J 6610-21 des Herstellers Henkel KG, Silikonklebstoff vom Typ X-7-2960 des Herstellers Dow Corning und Hydroxypropylcellulose des Typs Klucel® HXF des Herstellers Hercules.

Beispiel 1

In 62,4 g einer 50 %igen Lösung von Silikonklebstoff in Benzin werden nacheinander

0,8 g Gestoden und
8,0 g 1,2-Propandiol

unter Rühren gelöst bzw. suspendiert (da die Klebstoffe trübe sind, läßt sich nicht klar entscheiden, ob eine vollständige Lösung vorliegt). Nach Entgasen des Ansatzes wird die Lösung/Suspension mittels einer Beschichtungsvorrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernung des flüchtigen Lösemittels ein gleichmäßiger Film von 40 g/m^2 Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einem fluorpolymerbeschichteten Polyester-Liner kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in Einzelpflaster von 10 cm^2 Fläche geteilt und in Aluminiumfolie verpackt. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Liner-Folie auf der Haut.

Die Gehaltsbestimmung ergibt eine gleichmäßige Wirkstoffverteilung von $0,08 \text{ mg/cm}^2$ im Mittel. Das Pflaster wird ferner über ihr in-vitro-Freigabeverhalten in Wasser über 30 Stunden bei 32° C charakterisiert. Aus einem typischen Matrixfreigabeverlauf errechnet sich nach Linearisierung eine Freisetzungsgeschwindigkeit für Gestoden von $0,4 \text{ µg/cm}^2/\text{h}$.

Beispiel 2

In 170 g einer 50 %igen Lösung von Polyacrylester-Klebstoff in Aceton/Benzin werden nacheinander

5,0 g Gestoden und
10,0 g Isopropylmyristat

unter Rühren gelöst bzw. suspendiert. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Lösung/Suspension mittels einer Beschichtungsvorrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernung der flüchtigen Lösemittel ein gleichmäßiger Film von 100 g/m^2 Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einer silikonisierten wirkstofffreien Liner-Folie kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in Einzelpflaster von

10 cm² Fläche geteilt und in Aluminiumfolie verpackt. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Liner-Folie auf der Haut.

Der Gehalt an Gestoden beträgt im Mittel 0,5 mg/cm². Die mittlere Freigabegeschwindigkeit von Gestoden liegt bei 0,3 µg/cm²/h.

Beispiel 3

Zu 112 g einer 50 %igen Lösung von Polyacrylester-Klebstoff in Aceton/Benzin werden nacheinander

3,5 g Estradiol

3,5 g Gestoden und

7,0 g 1,2-Propandiol mit 10 % 1-Dodecanol

unter Rühren gelöst bzw. suspendiert. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Lösung/Suspension mittels einer Beschichtungsvorrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernung der flüchtigen Lösemittel ein gleichmäßiger Film von 70 g/m² Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einer silikonisierten wirkstofffreien Liner-Folie kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in Einzelpflaster von 10 cm² Fläche geteilt und in Aluminiumfolie verpackt. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Liner-Folie auf der Haut.

Der Gehalt an Estradiol und Gestoden liegt gleichermaßen bei je 0,35 mg/cm².

Aus diesem Pflaster werden innerhalb von 48 Stunden im in-vitro Test in Wasser von 32° C mit 0,6 µg/cm²/h für Estradiol höhere Freigaberaten erzielt als für Gestoden, wo der Wert 0,4 µg/cm²/h beträgt.

Beispiel 4

Eine Polyesterfolie von 7,4 cm Durchmesser wird mittels Zug und Wärme so verformt, daß eine runde Ausbuchtung von 10 cm² Fläche entsteht. Diese wird mit

1 ml einer Suspension von

2,5 mg Estradiol und

2,5 mg Gestoden

in 1,2-Propandiol, welches 10 % Laurinsäure enthält, gefüllt. Eine Polypropylen- oder Celluloseacetatbutyrat-Folie wird am Rand aufgeschweißt. Je nach Druck pro Zeiteinheit liegt die Siegeltemperatur zwischen 70° C und 100° C. Auf die durchlässige Polymerschicht wird Haftkleberfolie transferiert. Das Pflaster wird mit einem Liner versehen und in Aluminiumfolie verpackt.

Aus diesem Pflaster werden für beide Wirkstoffe gleichermaßen in-vitro-Freigaberraten in Wasser von 32° C zwischen 0,02 bis 0,08 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ erzielt.

Beispiel 5

In 76,78 g Ethanol (96 Vol %ig) oder Isopropanol werden nacheinander

0,2 g Estradiol

0,02 g Gestoden

10,0 g 1,2-Propandiol und

10,0 g Isopropylmyristat

gelöst. Dann setzt man der Lösung 3 g Hydroxypropylcellulose zu und entfernt aus ihr die Luft. Nach 2 Stunden Quellzeit wird das Gel in Aluminiumtuben mit dreifacher Innenschutzlackierung abgefüllt.

Die Gehaltsbestimmung ergibt eine homogene Wirkstoffverteilung im Gel mit Werten von 95 % bei 105 % des Sollwertes.

Beispiel 6

20,00 g Gestoden werden in 1000 g Isopropylmyristat gelöst, sterilfiltriert und unter aseptischen Bedingungen in Arzneiflaschen à 5 ml abgefüllt.

Patentansprüche

1. Mittel zur transdermalen Applikation, dadurch gekennzeichnet, daß es Gestoden gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren Östrogen(en) enthält.
2. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Östrogen(e) Estradiol, Estrinol, 17 α -Ethinylestradiol oder Ester dieser Verbindungen verwendet werden.
3. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel ein transdermales therapeutisches System (TTS) ist.
4. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das transdermale therapeutische System aus
 - a) einer undurchlässigen Deckschicht,
einer an der Deckschicht haftenden, das Gestoden,
gegebenenfalls das oder die Östrogen(e) und gewünschtenfalls penetrations-
verstärkende Mittel enthaltenden, für diese Komponenten durchlässigen
Arzneimittelschicht, die selbsthaftend ist oder von einem Hauthaftkleber
abgedeckt oder umgeben ist, welcher ebenfalls penetrationsverstärkende
Mittel enthalten kann und
einer abziehbaren Schutzschicht, oder
 - b) einer undurchlässigen Deckschicht,
einem an oder in der Deckschicht befindlichen, das Gestoden, gegebenenfalls
das oder die Östrogen(e) und gewünschtenfalls penetrationsverstärkende
Mittel enthaltenden Arzneimittelreservoir,
einer für diese Komponenten durchlässigen Polymerschicht,
einer durchlässigen gegebenenfalls penetrationsverstärkende Mittel
enthaltende Hauthaftkleber-Schicht und
einer abziehbaren Schutzschicht besteht.

5. Verwendung von Gestoden gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren Östrogen(en) zur Herstellung eines Mittels für die transdermale Applikation des Wirkstoffes oder Wirkstoffgemisches.
6. Verwendung von Gestoden in Kombination mit einem oder mehreren Östrogen(en) zur Herstellung eines Mittels gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, als Östrogen(e) Estradiol, Estriol, 17 α -Ethinylestradiol oder Ester dieser Verbindungen verwendet werden.
7. Verwendung von Gestoden gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren Östrogen(en) zur Herstellung eines Mittels gemäß Patentanspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel ein transdermales therapeutisches System (TTS) ist.
8. Verwendung von Gestoden gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren Östrogen(en) zur Herstellung eines Mittels gemäß Patentanspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das transdermale therapeutische System aus
 - a) einer undurchlässigen Deckschicht,
einer an der Deckschicht haftenden, das Gestoden, gegebenenfalls das oder die Östrogen(e) und gegebenenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltenden, für diese Komponenten durchlässigen Arzneimittelschicht, die selbsthaftend ist oder von einem Hauthaftkleber abgedeckt oder umgeben ist, welcher ebenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthalten kann und
einer abziehbaren Schutzschicht, oder
 - b) einer undurchlässigen Deckschicht,
einem an oder in der Deckschicht befindlichen, das Gestoden, gegebenenfalls das oder die Östrogen(e) und gegebenenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltenden Arzneimittelreservoir,
einer für diese Komponenten durchlässigen Polymerschicht,
einer durchlässigen gegebenenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltende Hauthaftkleber-Schicht und
einer abziehbaren Schutzschicht besteht.

9. Verwendung von oestrogenfreien Mitteln zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 1 bis 4 zur Behandlung der Endometriose, zur Behandlung von gestagenabhängiger Tumoren und zur Behandlung des prämenstruellen Syndroms.
10. Verwendung von Mitteln zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 1 bis 4 gegebenenfalls in Kombination mit östrogenhaltigen Mitteln zur Behandlung klimakterischer Beschwerden, zur Prävention der Osteoporose, zur Zyklusregulierung und zur Zyklusstabilisation.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 89/01200

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC <div style="text-align: center; font-family: monospace; font-size: 1.2em;">Int. Cl.⁵ A 61 K 31/565; A 61 L 15/03</div>																				
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; font-size: 0.8em;">Minimum Documentation Searched ⁷</div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 25%; border-bottom: 1px solid black; font-size: 0.8em;">Classification System</th> <th style="border-bottom: 1px solid black; font-size: 0.8em;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; font-family: monospace; font-size: 1.2em;">Int. Cl.⁵</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; font-family: monospace; font-size: 1.2em;">A 61 K</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; font-size: 0.8em; margin-top: 5px;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched ⁸</div>			Classification System	Classification Symbols	Int. Cl. ⁵	A 61 K														
Classification System	Classification Symbols																			
Int. Cl. ⁵	A 61 K																			
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black; font-size: 0.8em;">Category [*]</th> <th style="border-bottom: 1px solid black; font-size: 0.8em;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="border-bottom: 1px solid black; font-size: 0.8em;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; font-size: 1.2em;">A</td> <td style="border: 1px solid black; vertical-align: top;">EP, A, 0275716 (RUTGERS, THE STATE UNIVERSITY) 27 July 1988, see page 3, lines 28-41 see page 5, lines 9 - 11; claims cited in the application</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; font-size: 1.2em;">1-10</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; font-size: 1.2em;">Y</td> <td style="border: 1px solid black; vertical-align: top;">EP, A; 0279977 (ALZA CORP.) 31 August 1988 see claims; example III</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; font-size: 1.2em;">1-10</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; font-size: 1.2em;">Y</td> <td style="border: 1px solid black; vertical-align: top;">STN INTERNATIONAL FILE SERVER CHEMICAL ABSTRACTS, volume 107(13), abstract Nr. 109601a H.R. Watson: "Metabolic investigations with Femodene - an oral contraceptive containing gestodene and ethinylestradiol" see the abstract & Contraception, 35(4), 323-37</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; font-size: 1.2em;">1-10</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; font-size: 1.2em;">Y</td> <td style="border: 1px solid black; vertical-align: top;">EP, A, 0285563 (CIBA-GEIGY) 5 October 1988 see page 5, lines 53 - 63; example 1, see page 6, lines 1 - 4</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; font-size: 1.2em;">1-10</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; font-size: 1.2em;">Y</td> <td style="border: 1px solid black; vertical-align: top;">EP, A, 0137278 (SCHERING) 17 April 1985, see page 2, paragraph 4; claims cited in the application</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; font-size: 1.2em;">1-10</td> </tr> </table>			Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	A	EP, A, 0275716 (RUTGERS, THE STATE UNIVERSITY) 27 July 1988, see page 3, lines 28-41 see page 5, lines 9 - 11; claims cited in the application	1-10	Y	EP, A; 0279977 (ALZA CORP.) 31 August 1988 see claims; example III	1-10	Y	STN INTERNATIONAL FILE SERVER CHEMICAL ABSTRACTS, volume 107(13), abstract Nr. 109601a H.R. Watson: "Metabolic investigations with Femodene - an oral contraceptive containing gestodene and ethinylestradiol" see the abstract & Contraception, 35(4), 323-37	1-10	Y	EP, A, 0285563 (CIBA-GEIGY) 5 October 1988 see page 5, lines 53 - 63; example 1, see page 6, lines 1 - 4	1-10	Y	EP, A, 0137278 (SCHERING) 17 April 1985, see page 2, paragraph 4; claims cited in the application	1-10
Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³																		
A	EP, A, 0275716 (RUTGERS, THE STATE UNIVERSITY) 27 July 1988, see page 3, lines 28-41 see page 5, lines 9 - 11; claims cited in the application	1-10																		
Y	EP, A; 0279977 (ALZA CORP.) 31 August 1988 see claims; example III	1-10																		
Y	STN INTERNATIONAL FILE SERVER CHEMICAL ABSTRACTS, volume 107(13), abstract Nr. 109601a H.R. Watson: "Metabolic investigations with Femodene - an oral contraceptive containing gestodene and ethinylestradiol" see the abstract & Contraception, 35(4), 323-37	1-10																		
Y	EP, A, 0285563 (CIBA-GEIGY) 5 October 1988 see page 5, lines 53 - 63; example 1, see page 6, lines 1 - 4	1-10																		
Y	EP, A, 0137278 (SCHERING) 17 April 1985, see page 2, paragraph 4; claims cited in the application	1-10																		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>[*] Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>																				
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; font-size: 0.8em;">Date of the Actual Completion of the International Search</td> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; font-size: 0.8em;">Date of Mailing of this International Search Report</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; font-family: monospace; font-size: 1.2em;">21 February 1990 (21.02.90)</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; font-family: monospace; font-size: 1.2em;">20 March 1990 (20.03.90)</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; font-size: 0.8em;">International Searching Authority</td> <td style="border-bottom: 1px solid black; font-size: 0.8em;">Signature of Authorized Officer</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; font-family: monospace; font-size: 1.2em;">European Patent Office</td> <td style="border: 1px solid black;"></td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	21 February 1990 (21.02.90)	20 March 1990 (20.03.90)	International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	European Patent Office											
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report																			
21 February 1990 (21.02.90)	20 March 1990 (20.03.90)																			
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer																			
European Patent Office																				

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 8901200

SA 32213

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

13/03/90

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0275716	27-07-88	AU-A- 1242388 WO-A- 8905663 ZA-A- 8709729	19-07-89 29-06-89 23-06-88
EP-A-0279977	31-08-88	US-A- 4788062 AU-A- 7998187 JP-A- 63225318 ZA-A- 8707420	29-11-88 01-09-88 20-09-88 14-04-88
EP-A-0285563	05-10-88	AU-A- 1532388 BE-A- 1000696 DE-A- 3810896 FR-A- 2613233 GB-A- 2208147 JP-A- 63258817 LU-A- 87184 NL-A- 8800836 ZA-A- 8802326	13-10-88 14-03-89 20-10-88 07-10-88 08-03-89 26-10-88 06-04-89 01-11-88 03-10-88
EP-A-0137278	17-04-85	DE-A- 3333240 AU-A- 3284984 CA-A- 1242143 GB-A, B 2146526	28-03-85 21-03-85 20-09-88 24-04-85

I. KLASSEFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)⁶

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

Int.Kl. 5 A61K31/565 ; A61L15/03

II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETERecherchierter Mindestprüfstoff ⁷

Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole
Int.Kl. 5	A61K

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸**III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN** ⁹

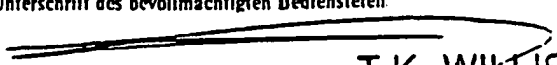
Art. ¹⁰	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
A	EP,A,0275716 (RUTGERS, THE STATE UNIVERSITY) 27 Juli 1988 siehe Seite 3, Zeilen 28 - 41 siehe Seite 5, Zeilen 9 - 11; Ansprüche (in der Anmeldung erwähnt) ---	1-10
Y	EP,A,0279977 (ALZA CORP.) 31 August 1988 siehe Ansprüche; Beispiel III ---	1-10
Y	STN INTERNATIONAL FILE SERVER CHEMICAL ABSTRACTS, Band 107(13), Zusammenfassung Nr. 109601a H.R. Watson: "Metabolic investigations with Femodene - an oral contraceptive containing gestodene and ethinylestradiol" siehe die Zusammenfassung, & Contraception, 35(4), 323-37 ---	1-10
-/--		

¹⁰ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "I" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

IV. BESCHREIBUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 21. FEBRUAR 1990	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 20 MAR 1990
Internationale Recherchenbehörde EUROPAISCHES PATENTAMT	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten  T.K. WILLIS

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)

Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP,A,0285563 (CIBA-GEIGY) 05 Oktober 1988 siehe Seite 5, Zeilen 53 - 63; Beispiel 1 siehe Seite 6, Zeilen 1 - 4 ---	1-10
Y	EP,A,0137278 (SCHERING) 17 April 1985 siehe Seite 2, Absatz 4; Ansprüche (in der Anmeldung erwähnt) ---	1-10

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 8901200

SA 32213

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

13/03/90

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0275716	27-07-88	AU-A- 1242388	19-07-89
		WO-A- 8905663	29-06-89
		ZA-A- 8709729	23-06-88
EP-A-0279977	31-08-88	US-A- 4788062	29-11-88
		AU-A- 7998187	01-09-88
		JP-A- 63225318	20-09-88
		ZA-A- 8707420	14-04-88
EP-A-0285563	05-10-88	AU-A- 1532388	13-10-88
		BE-A- 1000696	14-03-89
		DE-A- 3810896	20-10-88
		FR-A- 2613233	07-10-88
		GB-A- 2208147	08-03-89
		JP-A- 63258817	26-10-88
		LU-A- 87184	06-04-89
		NL-A- 8800836	01-11-88
EP-A-0137278	17-04-85	ZA-A- 8802326	03-10-88
		DE-A- 3333240	28-03-85
		AU-A- 3284984	21-03-85
		CA-A- 1242143	20-09-88
		GB-A, B 2146526	24-04-85

EPO FORM P073